Aus der Dermatologischen Universitäts-Klinik und Poliklinik München.

# Über laufende Untersuchungen bei protrahiert-fraktionierter Tiefentherapie und ihre indikatorische Bedeutung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christine Schäfer

1939.

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Referent: Prof. Dr. J. Mayr.
Derz. Dekan: Prof. Dr. Dabelow.

Tag der mündl. Prüfung: 24. 2. 1939.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## *Einführung.*

Seit einigen Jahrzehnten schon beschäftigen sich nicht wenige Forscher mit dem Problem der Blutveränderung bei und nach Strahlenbehandlung bei den verschiedensten Erkrankungen. Die Resultate sind nicht einheitlich, da die Methoden der Bestrahlungen verschieden sind und die Erkrankungen an sich sowie konstitutionelle Faktoren schon ohne Bestrahlung einen Einfluß auf das Blutbild ausüben. Die Beurteilung der Blutbildveränderungen bei und nach Strahlenbehandlung sollte in der Regel erst nach Berücksichtigung aller Möglichkeiten, die das Blutbild ändern, geschehen.

In dieser Arbeit soll von den Wirkungen geringer Gesamtstrahlenmengen, wie sie z. B. bei der Oberflächentherapie der Hautkrankheiten verabreicht werden, abgesehen werden; hier sollen auch die nach einmaligen großen Dosen, z. B. nach Carcinom-Volldosen auftretenden Blutveränderungen außer Betracht bleiben. Es soll nur davon die Rede sein, wie während fraktionierter Bestrahlungen mit hohen Gesamtdosen mehr oder weniger tief gelegener Carcinome der Haut einzelne Bestandteile des Blutes sich verhalten und zwar das Haemoglobin, die Leucocyten, die Lymphocyten, die Polymorphkernigen, die Eosinophilen und der Blutzucker. Weiter wurden in Betracht gezogen Blutsenkung, Blutdruck und Körpergewicht.

Aus diesem Verhalten wird versucht, eine Indikation für die Fortführung der Bestrahlung abzulesen, d. h. einen Fingerzeig dafür zu gewinnen, ob in derselben Weise weiterbestrahlt werden kann, oder ob stärker fraktioniert werden muß, ob Pausen erforderlich sind, oder ob die Bestrahlung abgebrochen werden muß, oder ob andererseits mit geringerer Fraktionierung, d. h. mit höheren Einzeldosen und gegebenenfalls in geringeren Zeitabständen bestrahlt werden kann. Es wurden deshalb die oben erwähnten Blutbestandteile alle 3 bis 4 Tage kontrolliert und Kurven angefertigt.

Unter der sehr zahlreichen Literatur über Blutveränderungen nach Röntgenbestrahlung finden sich nur wenig Angaben über derartig laufende Blutkontrollen während der Bestrahlung.

*Kurzer Überblick über die Literatur.*

Angaben über Dosierung und Methodik der Bestrahlung sind in den meisten Fällen ungenau und ungenügend. Da die Art der Bestrahlung wohl jeweils verschieden ist, können auch sehr wenig Übereinstimmungen in der Literatur gefunden werden und daraus Schlüsse gezogen werden.

*Haemoglobin.*

Heim fand nach Bestrahlung, die die Hälfte der Hautmaximaldosis erreichte, ein Ansteigen des Hb bis 14 Tage nach Bestrahlung und bei Großdosen für Carcinome und Sarcome einen Abfall des Hb bis um 10% und mehr, und nur bei klinisch günstig verlaufenden Fällen einen Wiederanstieg des Blutfarbstoffes zur Norm nach etwa 8 Wochen.

Nach Siegel stieg das Hb bei „Ovarialdosis" von 60 auf 73% an, und er sah bei einmaliger Anwendung von „¼ bis ½ der Ovarialdosis" nach vorübergehender Steigerung des Hb einen lange dauernden Abfall, ohne daß die Norm erreicht wurde.

Zumpe bestrahlte klimakterische Blutungen. Dabei sank das Hb in einem Fall von 60 auf 38% nach der 3. Bestrahlung und stieg dann erst wieder langsam an, in 39 Tagen auf 45%.

Bosch beobachtete nach Bestrahlungen von Patientinnen mit Portio-Cervix-Carcinom einen Abfall des Hb von „3,8%" und einen Anstieg von „5,3%" in 8 bis 12 Wochen. In prognostisch ungünstigen Fällen aber erreicht das Hb trotz des Anstiegs nicht mehr den Ausgangswert.

Bock fand nach „Ovarialdosis" und „Carcinomdosis", letztere auf 4 Tage verteilt, ein Konstantbleiben des Hb, das erst bei starker Verminderung der Erythrocyten sinkt.

V. Linhardt sah bei gleichen Dosen das gleiche Verhalten des Hb.

Gloor und Zuppinger bestrahlten inoperable Tumoren mit 180 r in 80 Minuten 1—2mal täglich 2—3 Wochen lang und sahen in der Mehrzahl der Fälle einen Abfall des Hb, ebenso Pietz, der täglich 200 r applizierte und Richam Samuel, der Cervixcarcinome protrahiert mit „300 Kilo-Volt" behandelte, stellten nur geringe Hb-Schwankungen fest.

*Leucocyten.*

Holl bestrahlte gynäkologische Carcinome und sah nach der Bestrahlung regelmäßig einen Leucocytensturz, z. B. von 12 500 auf 6 800 und 4 400 oder von 17 200 auf 4 450 in 12 bezw. 20 Tagen.

Heim (Dosierung s. o.) beobachtete ebenfalls ein Absinken der Leucocyten, bei geringer Dosierung ein langsames Absinken von 4 250 auf 3 400 und 2 650 in 2 Monaten nach der Bestrahlung, bei Anwendung größerer Dosen einen Leucocytensturz von 5 350 auf 2 700 in 4 Tagen.

Bock, Linhardt und Necula fanden auch Verminderung der Leucocyten. Bei Bock sanken sie in 4 Wochen z. B. von 8 400 auf 5 200. Linhardt (Dosierung s. o.) und Necula, der Cervixcarcinome mit je zwei Bestrahlungsfeldern von vorne und rückwärts zu je 1000 r innerhalb von 10 Tagen bestrahlte, sahen bei hohen Anfangswerten ein stärkeres Fallen als bei niedrigen; Necula fand außerdem einen ganz besonders tiefen Sturz: Die Leucocyten fielen bei ihm in einem Fall von 10 000 auf 5 000 und 4 000.

Siegel machte auf die initiale Leucocytose, die in all seinen Fällen eintrat, aufmerksam; der Leucocytensturz setzte erst nach Abklingen des Röntgenkaters am 4.—6. Tage ein. Nach Wiederholung der „Carcinombestrahlung" in 5—12 Wochen war die initiale Leucocytose geringer und der Leucocytensturz setzte später, am 6.—8. Tag, ein. Siegel glaubte, diese Vermehrung der Leucocyten als Strahlenwirkung auffassen zu müssen.

Zumpe kam bei seinen Bestrahlungen zu den gleichen Ergebnissen.

Gloor und Zuppinger sowie Pietz (Dosierung s. o.) sahen nach einer initialen Leucocytose am Ende der protrahierten Bestrahlung zunehmende Leucopenie, die erst nach Aufhören der Bestrahlung schwand.

*Lymphocyten.*

Holl (Dosierung s. o.) schreibt, daß bei Fällen mit günstiger Prognose die Lymphocyten zunächst absolut und relativ sinken und zwar von 13% auf 9,5% bezw. von 1625 auf 564 und bei Besserung des klinischen Befundes absolut und relativ wieder ansteigen auf 45% bezw. 1980; bei ungünstigen Fällen nehmen die Lymphocyten weiter ab bis auf 15% und 5%.

Heim findet ähnliche Veränderungen der Lymphocytenzahlen. Nach Verabreichung von „Großdosen" gehen die Lymphocyten in manchen Fällen bis auf $^1/_5$ und $^1/_{10}$ ihres Anfangswertes zurück.

Linhardt sieht ein Abfallen der Lymphocytenzahlen bis auf 50% des Erstwertes.

Bosch (Dosierung s. o.) zählt bereits vor der Bestrahlung in Fällen mit günstigem Ausgang höhere Lymphocytenwerte als bei solchen mit ungünstiger Prognose. Nach der Bestrahlung beträgt der Abfall bei den ersteren „3,9%, der folgende Anstieg in 8 Wochen „6,3%", bei den letzteren ist der Abfall größer, „4,1%", und der Anstieg geringer, „4,6%", sodaß die Lymphocyten nur wenig über dem Ausgangswert

liegen. Das Bestehenbleiben einer Lymphopenie ist nach Bosch immer ein Zeichen für den bevorstehenden Exitus.

Bock (Dosierung s. o.) findet bei kleinen Dosen ein früheres Ansteigen der abgesunkenen Lymphocytenwerte als bei Carcinomdosen, bei letzteren eine Zunahme nur bei günstiger Prognose.

Siegel weist ebenfalls auf das verschiedene Verhalten der Lymphocyten bei verschiedener Dosierung hin. Die initiale Leucocytose nach der „Ovarialdosis" ist von einer relativen Lymphopenie begleitet, während mit dem Leucocytensturz eine relative Vermehrung der Lymphocyten einsetzt; nach der „Carcinomdosis" gehen die Lymphocyten zurück, um nicht mehr anzusteigen.

Zumpe (Dosierung s. o.) findet nach seinen Bestrahlungen ähnliche Resultate wie Siegel.

*Polymorphkernige.*

Holl und Wagner haben die Veränderungen dieser Zellen untersucht. Bei Holl fallen nur in günstigen Fällen die Polymorphkernigen, von „83% auf 81%" in 12 Tagen und auf 50% in weiteren 8 Tagen; in ungünstigen Fällen nehmen sie zu, indem sie von „70% auf 78%" ansteigen.

Wagner legt 100 als Erstwert zu Grunde. Während der Applikation sinken die Polymorphkernigen, bei „Ovarialdosis" von 100 auf 91,7, und bei „Carcinomdosis" auf 85,6, und steigen 24 und 48 Stunden nach der Bestrahlung auf 101,61 bezw. 106,6 wieder an. Am 3. Tag gehen diese Werte auf 88,66 bezw. 66,2 zurück.

*Eosinophile Zellen.*

Bosch (Dosierung s. o.) sieht ein Ansteigen nach der Bestrahlung über die Norm. Bei guter Prognose fallen die Eos. Zellen wieder ab zu ihren Anfangswerten; bei schlechter Prognose ist der anfängliche Anstieg gering oder er bleibt überhaupt aus, die Werte an sich sind jedoch vor und nach der Bestrahlung höher als bei klinisch ungünstigen Fällen.

Die übrigen Untersucher: Heim, Siegel, Zumpe, Bock, Necula, sowie Gloor und Zuppinger sehen ein Zurückgehen der Eos. Zellen. Bei Heim ist dies abhängig von der verabfolgten Dosis. Nach der Bestrahlung steigen die Eosinophilen wieder an, erreichen in einigen Tagen ihren Anfangswert, bei Heim jedoch einen Höchstwert von 7 und 9%, um dann nach einem 2. Absinken den ursprünglichen Wert erst anzunehmen.

*Blutzucker.*

Untersuchungen über das Verhalten des Blutzuckers bei und nach Bestrahlungen sind nicht einheitlich.

Brochner-Mortensen findet bei verschiedener Dosierung Erhöhung oder Erniedrigung des Blutzuckers.

Da bei den eigenen Untersuchungen die Erythrocyten nicht gezählt wurden, ist auch in diesem Überblick von einem Aufzählen der Veränderungen der Erythrocyten nach Bestrahlungen abgesehen worden.

Wenn verschiedene Autoren schon von einem Schwanken der Blutkörperchen sprechen, wenn sich diese bei oder nach den Bestrahlungen nur bis zu 10% ändern, so waren wir der Ansicht, erst dann von Schwankungen sprechen zu können, wenn die Leucocyten um 500 zu- oder abnahmen und Hb sowie das Differenzbild der Hauptzellarten (Leucocyten und Lymphocyten) während der Bestrahlung um mehr als 10% sich änderten. Schwankungen bis zu 10% liegen innerhalb der Fehlergrenze und man kann also nicht Veränderungen von 2% oder wie das in einem Fall geschah, sogar von 0,2% im relativen Blutbild als Unterschiede werten und diese bei den Untersuchungen verwerten.

*Untersuchungen über Veränderungen bei fraktionierten Bestrahlungen.*

In den Jahren 1936 und 1937 wurden an der Universitätshautklinik in Münster Hautcarcinome fraktioniert bestrahlt; bei 27 Kranken wurden während der Dauer der Bestrahlungen die Veränderungen im Blutbild eingehend untersucht. Histologisch handelte es sich bei den Hautneubildungen um Carcinoma basocellulare, spinocellulare und um Kombinationen dieser Carcinome. In mehreren Fällen wurde eine Nah- und Tiefenbestrahlung vorgenommen, es wurden aber immer nur die Veränderungen bei der Tiefenbestrahlung aufgezeichnet. Das Wort Tiefentherapie ist hier relativ gemeint. Wir verstehen darunter das Bestrahlen von nicht nur an der Oberfläche der Haut gelegenen Carcinomen, nicht aber das Bestrahlen eines im Organismus wirklich tiefgelegenen Tumors, z. B. eines Magen- oder Adnextumors.

Bestrahlt wurde mit 180 KV, 4 MA unter Anwendung von 0,5 oder 1,0 mm Cu Filter bei Halbwertschichten von 0,9 und 1,5 mm Cu und von 2,1 mm Messingfilter mit Halbwertschicht von 1,8 mm Cu. Appliziert wurden durchschnittlich insgesamt 4000 r, bei täglich 1mal 50 bis 200 r oder auch, wenn stärker fraktioniert werden mußte, 2mal 50 r.

Im Folgenden sind die Veränderungen der obengenannten Blutbestandteile an Hand der Kurven beschrieben; zu berücksichtigen aber ist, daß der Kurvenverlauf nicht nur abhängig von der Bestrahlung allein ist, sondern auch naturgemäß sekundär von Veränderungen am Carcinom und im bestrahlten Gebiet, deren Abhängigkeit von der Bestrahlung nicht immer eindeutig ist.

*Haemoglobin.*

Die Veränderungen des Hb sind nicht besonders hervorstechend. Die gemessenen Werte liegen zwischen 60 und 94%. Die Schwankungen betragen bis auf einige Ausnahmen nicht mehr als 10%. Verschieden ist der Zeitpunkt des Zu- oder Abnehmens. Trotz gleicher Dosierung verhalten sich in dieser zeitlichen Beziehung die Hb-Werte verschieden.

Fünfmal nur sind stärkere Schwankungen zu sehen. Bei einem Patienten z. B., der zweimal bestrahlt wurde, stieg das Hb von 74% im Verlauf von 4 Wochen langsam auf 85% an, um dann plötzlich auf 70% zu fallen und am Ende der Bestrahlung um 4% wieder zuzunehmen. Die zweite Bestrahlung nach 4 Monaten konnte bei fast der gleichen Dosierung überhaupt keine Veränderung des Hb hervorrufen, es blieb auf 78% stehen. Zweimal schwankte Hb um 12%, es stieg in einem Fall in 4 Tagen von 80 auf 92% an, im anderen in 5 Tagen von 73 auf 85%, und änderte sich während der übrigen Zeit der Bestrahlung nur um 6—8%.

In ⅔ aller Fälle wird am Ende der Bestrahlung der Anfangswert jedesmal wieder angenommen, bei den übrigen aber liegt 3mal der Schlußwert um 2—5% darüber und 6mal um 5—10% darunter.

Drei Fälle, die nach Abschluß der Bestrahlung 2 Monate lang nachuntersucht wurden, hatten die gleiche Schwankungsbreite wie während der Bestrahlung, sie betrug 2mal 4% und 1mal 12%.

Die Veränderungen des Hb sind geringfügig. Schwankungen von unter 10% kann man immer, wie schon eingangs betont, vernachlässigen. Wenn 2mal das Hb um 12% und 3mal um 15% schwankt, dann sind diese Schwankungen auch nicht von großer Bedeutung, da Hb in keinem Fall unter 70% absinkt.

*Leucocyten.*

Die Veränderungen der Leucocyten kann man kaum in ein Schema hineinbringen, jeder Patient reagiert verschieden. Der Übersicht halber wurde der Versuch einer Einteilung gewagt.

Bei 18 Patienten ist das wechselnde Auf- und Absteigen der Leucocyten sehr deutlich, ob Vermehrung oder Sturz die erste Reaktion auf die Bestrahlung ist, ist nicht von Wichtigkeit, da sofort wieder eine Änderung in der anderen Richtung erfolgt. Der niedrigste Wert betrug 4 000, der höchste 18 600. In allen Fällen ist der Leucocytenanstieg, z. B. auf 11 000, 14 000, 15 400 oder 17 400, sehr kurz, da die Leucocyten nach dieser Zunahme sofort wieder, innerhalb von 3—5 Tagen, einen tieferen Wert annehmen, d. h. auf Werte fallen, die zwischen 4 000 und 9 000 liegen.

7 Kurven ließen nur je zwei deutliche Anstiege der Leucocyten erkennen und zwar in 2 Fällen zu Beginn und am Ende der Bestrahlung und bei den übrigen 5 sonst während der Bestrahung. Es werden 10 000—14 000 erreicht, ein Abfall auf niedrigere Werte, durchschnittlich 6 000 bis 8 000 trat immer danach ein. Gewöhnlich nahmen die Leucocyten nicht weiter ab, einmal auf 5 000 und ein andermal auf 4 000.

Eine einmalige Zunahme ist bei zwei Kranken zu sehen. Beim ersten zu Beginn der Bestrahlung und zwar von 5 500 auf 11 750, beim zweiten zum Schluß der Bestrahlung von 5 700 auf 8 100. Die Bestrahlung war hier sehr kurz, sie betrug 26 bezw. 30 Tage, während bei den Erstgenannten die Bestrahlung sich im Allgemeinen über Wochen hinzog.

Wenn wir uns nach der Ursache der Leucocytenvermehrung fragen, müssen wir zunächst die Entzündung in Betracht ziehen, die um das Tumorgewebe naturgemäß durch die Bestrahlung entsteht. In zweiter Linie kann die Leucocytose durch die Röntgenstrahlen bedingt sein. Abnahme der Leucocyten wiederum kann durch Nachlassen der Entzündung um das Tumorgewebe und dann durch die Strahlen primär verursacht sein.

*Lymphocyten.*

Die Veränderungen der relativen Lymphocytenzahlen sind wohl die mannigfaltigsten, es finden sich jedoch kleine Gruppen, die vieles Gemeinsame haben.

Die Werte liegen zwischen 10 und 73%. Die Größe der Ausschläge ist verschieden, sie betrug bei 20 Patienten bis zu 15%, bei 7 Patienten waren die Unterschiede größer, in einem Fall betrugen sie z. B. 20%, in einem anderen 28%.

Bei 8 Kranken blieben die Lymphocyten innerhalb der Norm, sie überschritten nicht 35%. Ein Schema, ob Anstieg ob Abfall nach der ersten Bestrahlung auftritt, oder ob die Schlußwerte höher oder tiefer liegen als die Erstwerte, konnte nicht aufgestellt werden, da dies in jedem einzelnen Fall anders war.

Zwei Kranke weisen in ihrem Blutbild eine deutliche Vermehrung der Lymphocyten während der Bestrahlung auf und zwar stiegen sie von 15 auf 30% an, einmal sofort bei Beginn der Bestrahlung, das andere mal langsam bei gleicher Dosierung (täglich 100 r). Auffallend ist, daß die Lymphocyten, sobald sie den Höchstwert erreicht haben, nicht mehr größeren Schwankungen unterworfen sind, sondern diesen Wert beibehalten, wenn auch die Gesamtleucocyten beträchtlich schwanken.

Vier Kurven zeigen eine gegen Ende der Bestrahlung zunehmende

Verminderung der Lymphocyten Die anfängliche Reaktion auf die Bestrahlung ist verschieden. So sieht man einmal einen kontinuierlichen Abfall von 37% auf 17% in 20 Tagen. — Zweimal steigen die Lymphocyten zunächst von 36% auf 38% bezw. von 12% auf 23% und fallen dann ab, im ersten Fall in 7 Tagen auf 21%, im zweiten Fall langsam in 21 Tagen auf 15%. Beide Male erfolgt zum Schluß ein Anstieg um 2%. Die vierte Kurve verläuft ähnlich wie die beiden letzten. Nach einem initialen Anstieg von 21 auf 34% setzt ein kontinuierlicher Abfall ein, der tiefste Wert beträgt 18%, nach einer Zunahme auf 22% kurz vor Beendigung der Bestrahlung erfolgt wieder ein Zurückgehen auf 18%.

Einmal werden in den letzten 4 Wochen der Bestrahlung, nachdem zuvor die Lymphocyten zwischen 18 und 35% schwankten, nur wenig Veränderungen beobachtet, die Lymphocyten bewegen sich da zwischen 30 und 35%.

Während der ganzen Behandlungszeit finden sich nur zweimal solch geringe Veränderungen der Lymphocytenwerte, sodaß sie überhaupt nicht ins Auge fallen, sie schwanken zwischen 36 und 42% bezw. zwischen 10 und 15%.

Auf drei Kurven ist eine gegen Ende der Bestrahlung zunehmende Vermehrung trotz verschiedener Abwärtsbewegungen ersichtlich und zwar steigen die Lymphocyten von 16 auf 26% oder von 27 auf 41% während der ganzen Bestrahlungszeit an.

In den übrigen sieben Fällen zählen wir höhere Lymphocytenzahlen, sie liegen zwischen 19 und 47%, oder zwischen 28 und 43%, bei einem Patienten liegen die Lymphocyten sehr hoch, während der ganzen Bestrahlungsdauer zwischen 68 und 73%.

Während der Nachuntersuchungen wurden gleiche geringfügige Schwankungen wie während der Bestrahlungszeit gesehen.

Die Beurteilung der Veränderungen der Lymphocyten erfolgt zusammen mit der der Polymorphkernigen Zellen.

### *Polymorphkernige Zellen.*

Über die Polymorphkernigen Zellen ist wenig zu sagen. Die Kurvenverläufe sind wie die der Lymphocyten unregelmäßig, sie entsprechen aber denen der Lymphocyten, d. h. einer Verminderung der letzteren entspricht einer Vermehrung der Polymorphkernigen, da die Zahl 100 in jedem Fall erreicht werden muß. Die geringen Schwankungen der Eosinophilen Zellen spielten in dieser Hinsicht keine wesentliche Rolle. Wegen der Unregelmäßigkenit des Kurvenverlaufs, der relativen Blutwerte der Lymphocyten und der Polymorphkernigen konnte in unseren 27 Fällen von einer Auswertung der Veränderungen bei der Durchführung der Bestrahlung nicht die Rede sein.

*Eosinophile Zellen.*

Die Kurven der Eosinophilen Zellen nehmen einen wellenartigen Verlauf. Die Werte liegen zwischen 0 und 6%. Viermal finden sich leicht erhöhte Werte, sie liegen zwischen 2 und 10%, 6 und 10%, 1 und 7%, 3 und 9%. Wenn von 27 Fällen nur 4 über kurze oder längere Zeit leicht erhöhte Werte aufweisen, die übrigen aber während der Bestrahlung Schwankungen zeigen, die innerhalb der Norm liegen, dann werden diese geringen Veränderungen der Eosinophilen Zellzahlenwerte während der Bestrahlung bedeutungslos.

Ein Vergleich der absoluten Gesamtleucocytenzahlen mit den Lymphocyten und den Polymorphkernigen Zellen läßt den prozentualen Anteil an den Gesamtleucocytenschwankungen erkennen. An stärkeren Veränderungen der Leucocyten beteiligten sich die relativen Blutwerte überhaupt nicht, sondern zeigten die eben beschriebenen, wenigen Abweichungen von den Erstwerten. Das bedeutet, daß die Polymorphkernigen und die Lymphocyten sich an den Schwankungen der Gesamtleucocyten in praktisch gleichem Ausmaß beteiligten.

*Blutsenkung.*

Die angewandte Methode war die nach Westergreen. Der Ein- und Zweistundenwert wurde addiert und sodann halbiert, der gefundene Wert in die Kurven eingetragen (z. B. Einstundenwert 7, Zweistundenwert 13, der gefundene Wert: $\frac{7 + 13}{2} = 10$).

Die Blutsenkung zeigt neben den Leucocyten die stärksten Veränderungen. Die Werte liegen zwischen 2 und 111. In allen Fällen erfährt die Blutsenkung während der Bestrahlung eine Zunahme der Beschleunigung. In 19 von 27 Fällen steigt sie sofort bei Beginn der Bestrahlung an, z. B. von 55 auf 82, oder von 16 auf 103, in 6 Fällen erst nach einem anfänglichen Sturz, (z. B. von 33 auf 10) und zweimal bleibt sie zunächst auf ihrem Anfangswert stehen. Muß die Bestrahlung unterbrochen oder muß stärker fraktioniert werden, dann sehen wir regelmäßig das Absinken einer erhöhten Blutsenkung, die bei weiterer Bestrahlung wieder ansteigt.

Gegen Ende der Bestrahlung werden die Ausschläge kleiner, die drei nach der Behandlung weiteruntersuchten Fälle lassen eine Zeitlang noch etwas größere Schwankungen erkennen, die aber auch nach 2 Monaten geringer werden.

Der Einfluß der Bestrahlung auf die Blutsenkung war sehr deutlich und drückte sich in allen Fällen als Ganzes gesehen durch eine Beschleunigung aus. Rückgang der Blutsenkung auf niedrige Werte wurde bei und nach erfolgreicher Behandlung gesehen. Weshalb in

wenigen Fällen ein initialer Abfall oder ein Stehenbleiben auf den Erstwerten vorhanden ist, kann nicht erklärt werden.

*Blutzucker.*

Der Blutzucker wurde in allen Fällen morgens nüchtern bestimmt. Während der Bestrahlung schwankte der Blutzucker und zwar unabhängig von der Dosierung. Die Kurven verlaufen zum größten Teil wellenförmig, d. h. der Blutzucker stieg und fiel abwechselnd. Die Werte lagen zwischen 55 und 175 mg%. Die Unterschiede zweier aufeinanderfolgender Messungen lagen in 10 Fällen zwischen 2 und 15 mg%, in 4 Fällen zwischen 4 und 22 mg%.

Eine Kurve zeigt uns während der Bestrahlung zwei höhere Anstiege des Blutzuckers, er steigt von 64 auf 90 mg% in drei Tagen und fällt in vier Tagen auf 70 mg% zurück, steigt dann in neun Tagen auf 107 mg% an und geht in den nächsten Tagen gegen Schluß der Bestrahlung auf 60 mg% zurück.

Zwei Patienten haben während der Behandlung jeweils einen höheren Anstieg ihres Blutzuckers, er nimmt von 76 auf 118 mg/%, bezw. von 90 auf 175 mg% zu. Dieser Anstieg des Blutzuckers geschieht plötzlich, innerhalb von drei Tagen, ihm folgt eine ebenso rasche Abnahme auf ursprüngliche Werte.

Einmal zeigt der Blutzucker während der ganzen Bestrahlungszeit eine Tendenz zum Ansteigen, er stand zwischen 82 und 100 mg%.

In sechs Fällen sieht man schon nach den ersten Bestrahlungen eine deutliche Reaktion des Blutzuckers, dreimal einen Abfall, von 80 auf 60 mg%, von 122 auf 91 mg%, von 110 auf 86 mg% und dreimal einen Anstieg von 40 auf 78 mg%, von 100 auf 132 mg%, von 83 auf 116 mg%. Vom Grade der Dosierung ist keine Abgängigkeit festzustellen. Nach dem initialen Sturz bezw. Anstieg bewegen sich die Werte in diesen Fällen weiterhin mit geringen Schwankungen um diese zweiten Werte.

Bei einem Kranken ist der Blutzucker schon vor der Bestrahlung erhöht, er fällt während einer Nahbestrahlung ab, von 132 auf 121 mg% und steigt erst während der Tiefenbestrahlung auf 138 mg% an.

Aus diesen Aufzeichnungen ist zu ersehen, daß die Blutzuckerwerte durch die Bestrahlung eine Änderung erfuhren, in mehr als der Hälfte der Fälle waren die Schwankungen nicht unbedeutend, sodaß es von Vorteil sein kann, wenn die Blutzuckerwerte während der Bestrahlung dauernd kontrolliert werden.

*Blutdruck.*

⅔ aller bestrahlten Fälle weisen einen normalen Blutdruck auf. Geringe Schwankungen während der Bestrahlung sind unabhängig von der Dosierung.

In sechs Fällen ist der Blutdruck während der Bestrahlung vorübergehend, d. h. jeweils nur 3—4 Tage erhöht; zweimal schon nach den ersten Bestrahlungstagen, wir maßen 170/70 bezw. 195/105, einmal erst gegen Ende der Bestrahlung, er stieg innerhalb von 10 Tagen von 150/90 auf 175/100 an. Bei den übrigen drei Fällen fanden wir zu Beginn der Bestrahlung eine Erhöhung des Blutdrucks, z. B 200/100 und nach einem längeren Absinken auf 160/80 während der Behandlungszeit einen Anstieg, der dem Anfangswert entspricht, 210/95. Am Ende der Bestrahlung wurden die Werte in diesen drei Fällen normal, sie lagen um 135/80.

Zwei Kranke hatten einen erniedrigten Druck, bei einem 72 Jahre alten Patienten betrug dieser beim Beginn der Behandlung 90/55 und am Ende, nach Applikation von 4 000 r nur 80/40; bei einem 63-jährigen Patienten sinkt der Druck von 120/60 auf 95/65 nach 1 950 r, und nach Abschluß der Bestrahlung stieg er auf 105/55.

Allgemein kann gesagt werden, daß aus dem Verhalten des Blutdrucks während der Bestrahlung keine Schlüsse gezogen werden können.

*Körpergewicht.*

Bei der Mehrzahl der Fälle änderte sich das Gewicht nur wenig und ganz besonders wenig bei den Kranken, die im mittleren Lebensalter (40—50 Jahre) standen; es blieb sich auch gleich, ob das Gewicht zwischen 40 und 50 kg oder zwischen 60 und 70 und 80 kg lag.

In ca. $^1/_3$ der Fälle zeigte das Gewicht bei schwankendem Wert eine Tendenz zum Ansteigen.

In sechs Fällen sank das Gewicht während der Bestrahlung um 2—3 kg, eine Abhängigkeit von Dosis und Alter war nicht festzustellen.

Ein Kranker, der zweimal längere Zeit bestrahlt wurde, nahm bei der ersten Bestrahlung um 6 kg ab, von 59 auf 53 kg, und gegen Ende langsam 1,5 kg zu.

Bei der zweiten Bestrahlung blieb das Gewicht, bis 1900 r verabfolgt sind, konstant, dann nahm es um 1 kg ab und fiel weiter, nach vorübergehendem, geringem Anstieg, auch nach Beendigung der Bestrahlung, in 5 Tagen um 1 kg.

Da die Schwankungen des Körpergewichts in unseren Fällen während der Bestrahlung sehr gering sind, spielte es auch für uns eine untergeordnete Rolle und konnte praktisch vernachlässigt werden.

Zusammenfassend können wir feststellen: Hb-Werte, die die relativen Blutwerte, der Blutdruck, das Körpergewicht und z. T. der Blutzucker wurden in unseren Fällen durch die Bestrahlung wenig beeinflußt und unterlagen Schwankungen, die meist innerhalb der Fehlergrenze oder im Bereich physiologischer Schwankungen lagen und des-

halb bei der Durchführung der Bestrahlung nicht berücksichtigt werden brauchen. — Finden jedoch andere Untersucher größere Veränderungen auch bei diesen Blutbestandteilen, besonders im Sinne des Abfallens, dann sind sie natürlich genau zu beobachten und auszuwerten. — Anders war es in unseren Fällen bei den Leucocyten, der Blutsenkung und bei einem Teil der Blutzuckerwerte. Die Veränderungen dieser Blutbestandteile kommen auf den Kurven sehr gut zum Ausdruck, da ihre Schwankungsbreite um sehr viel größer war als bei den Erstgenannten und sie dürfen deshalb in unseren Fällen indikatorisch verwertet werden.

*Abbildungen zweier Kurven mit kurzen Erläuterungen der Art der Dosierung und der Veränderungen der Leucocyten und der Blutsenkung.*

Um eine Vorstellung von dem möglichen Ablauf solcher Kurven zu gewinnen, wird zunächst das Bild einer zur Photographie technisch verbesserten Originalkurve beigegeben (Abb. 1). Ferner zwei Bilder von Kurven, auf denen die Werte der Leucocyten und der Blutsenkung aufgezeichnet sind, da wegen der geringen Schwankungen der übrigen Blutbestandteile auf deren Darstellung verzichtet werden konnte. (Abb. 2 und 3). Abb. 2 ist ein Auszug aus Abb. 1.

Die Untersuchung der Blutbilder, sowie der Blutsenkung wurde, wie schon eingangs erwähnt, nur alle 3—4 Tage vorgenommen. Eine tägliche Untersuchung, die am besten die Schwankungen auf den Kurven deutlich machte, wurde aus Rücksicht auf die Patienten nicht durchgeführt.

Fall 1. Bestrahlung vom 10. 1.—12. 2. 1936. Dosis 1950 r. (Abb. 1 u. 2).

Es wird nur ein Teilausschnitt der Kurve gezeigt, (da verschiedene Teile des Gesichtes wegen Carcinombildungen bestrahlt wurden und zwar in größeren Zeitabständen), um so eine bessere Übersicht zu haben.

Wegen des sehr schlechten Allgemeinzustandes bei Klinikaufnahme wurde zunächst versucht, den Tumor mit geringen Strahlenmengen anzugehen. Das Ansteigen der Blutsenkung nach der ersten Bestrahlung zwang uns, nach zwei Bestrahlungen einen Tag Pause einzuschalten. Die Blutsenkung nahm dann etwas ab, während die Leucocyten von einem Anfangswert von 5 400 auf 9 750 anstiegen; deshalb und bei dem Abfallen der Blutsenkung wurde eine geringere Fraktionierung versucht. Die Antwort darauf war das erneute Ansteigen der Blutsenkung. Da die Leucocyten in dieser Zeit aber ständig im Abfallen begriffen waren, der Patient sich in gutem Allgemeinzustand befand, wurde die Bestrahlung in gleicher Weise fortgeführt. Das stete Ansteigen der Blutsenkung auf höhere Werte zwang wieder mit den kleinsten Dosen zu arbeiten. Die Leucocyten schwankten in der Folgezeit nur wenig, die Blutsenkung ging rasch zurück. Nach Absetzen der Bestrahlung nahmen sowohl die Leucocyten als auch die Blutsenkung weiter ab.

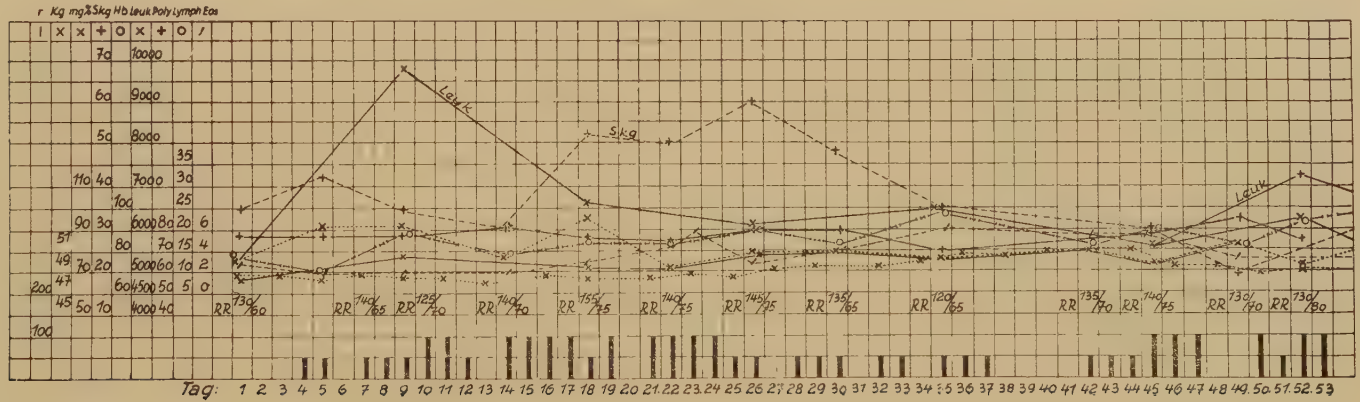
r Kg mg% Skg Hb Leuk Poly Lymph Eos
Leuk
Skg
Leuk
RR 130/60
RR 140/65
RR 125/70
RR 140/70
RR 155/75
RR 140/75
RR 145/75
RR 135/65
RR 120/65
RR 135/70
RR 140/75
RR 130/70
RR 130/80
Tag: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53

Abb. 1

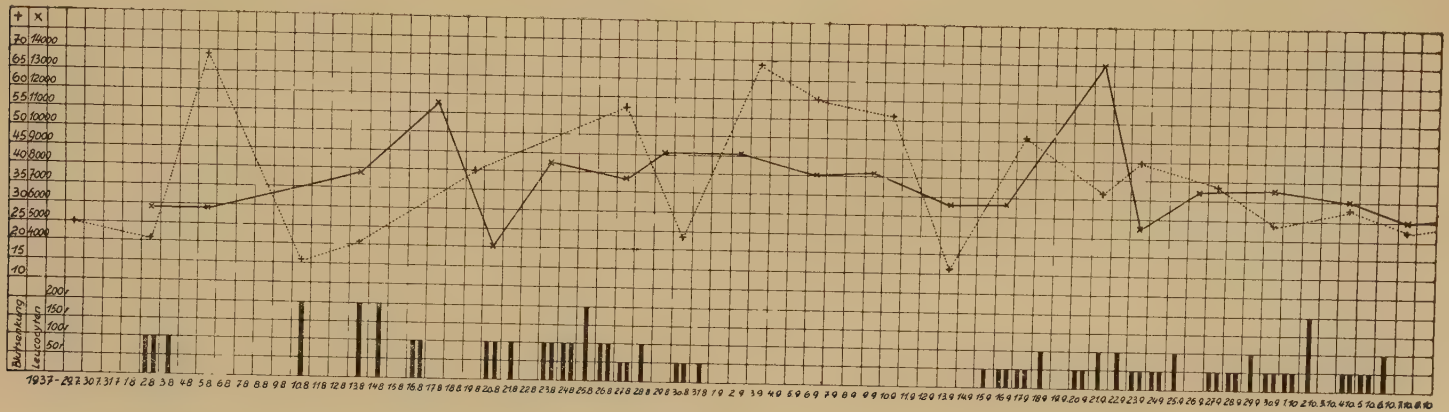
+ ×
70 14000
65 13000
60 12000
55 11000
50 10000
45 9000
40 8000
35 7000
30 6000
25 5000
20 4000
15
10
200r
150r
100r
50r
Butsenkung
Leucocyten
1937-29.7. 30.7. 31.7 1.8 2.8 3.8 4.8 5.8 6.8 7.8 8.8 9.8 10.8 11.8 12.8 13.8 14.8 15.8 16.8 17.8 18.8 19.8 20.8 21.8 22.8 23.8 24.8 25.8 26.8 27.8 28.8 29.8 30.8 31.8 1.9 2.9 3.9 4.9 5.9 6.9 7.9 8.9 9.9 10.9 11.9 12.9 13.9 14.9 15.9 16.9 17.9 18.9 19.9 20.9 21.9 22.9 23.9 24.9 25.9 26.9 27.9 28.9 29.9 30.9 1.10 2.10. 3.10. 4.10. 5.10. 6.10. 7.10. 8.10

Abb. 3

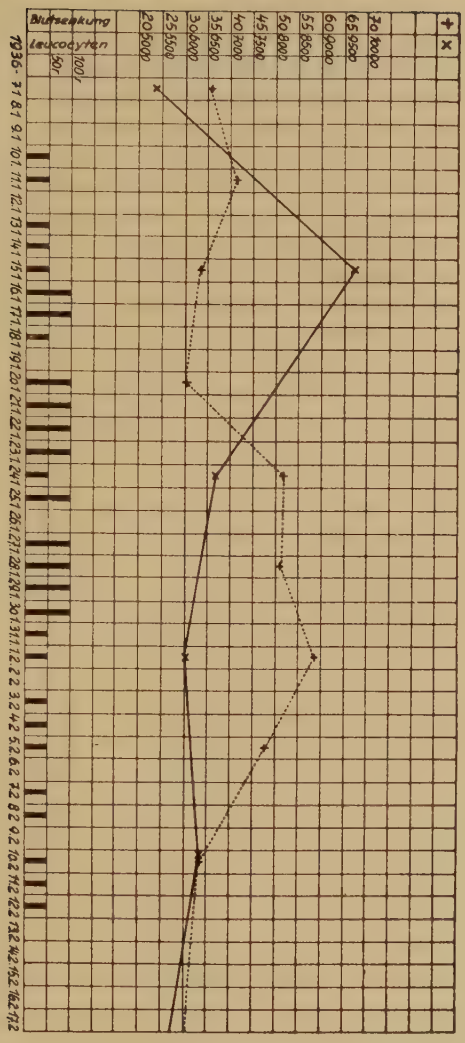


Abb. 2.

Fall 2. Bestrahlung vom 2.8.—22. 10. 1937. Dosis 6 000 r. (Abb. 3).

Die Blutsenkung steigt sofort bei Beginn der Bestrahlung in der kurzen Zeit von 4 Tagen von 22 auf 68 an. Diese starke Reaktion auf die Bestrahlung veranlaßte, obgleich die Leucocyten sich nur wenig ändern, die Unterbrechung der Bestrahlung. Nach einem starken Rückgang der Blutsenkung wurde eine einmalige Dosis appliziert, Leucocyten und Blutsenkung nehmen etwas zu. Nach dem Versuch,

mit dieser Dosis weiter zu arbeiten, sahen wir uns wegen eines enormen Anstiegs der Leucocyten und eines geringeren der Blutsenkung genötigt, stärker zu fraktionieren. Die Leucocyten fielen in drei bestrahlungsfreien Tagen von 11 600 auf 4 000 ab, nahmen bei Einsetzen der Bestrahlung aber wieder schnell zu, während die Blutsenkung ständig anstieg. Eine eintägige Pause in der Bestrahlung zeigte einen sofortigen Abfall der Blutsenkung, die aber bei ganz vorsichtiger Dosierung wieder anstieg. Da auch die Leucocyten bei geringen Schwankungen sehr hoch blieben, konnte die Behandlung vorläufig nicht weitergeführt werden. Sehr schön kommt nun in der behandlungsfreien Zeit, die sich über zwei Wochen erstreckt, das stufenweise Abfallen sowohl der Leucocyten als auch der Blutsenkung zum Ausdruck. Mit dem Wiederbeginn der Bestrahlung stiegen die beiden Kurven promt an, wir dosierten sehr vorsichtig, schalteten eine Pause ein, um dann auch den erwarteten Rückgang zu sehen. Nach dem Leucocytensturz erfolgte bei ähnlicher Weiterdosierung ein erneuter Anstieg, jedoch nicht so hoch, wie in der ersten Zeit. Blutsenkung und Leucocyten zeigten nun geringe Schwankungen, sodaß wir weiterbestrahlen konnten. Aus klinischen Gründen aber wurde sodann die Bestrahlung 11 Tage lang ausgesetzt. In dieser Zeit verliefen die Kurven parallel, die gering erhöhten Werte erlaubten bei geringen Schwankungen mit dem Besserwerden des klinischen Befundes die Fortführung der Bestrahlung. Die Leucocyten antworteten mit einem geringen Anstieg, die Blutsenkung mit einem ebenso geringen Abfall. Da der Tumor geschwunden und eine genügend hohe Dosis erreicht war, wurde die Bestrahlung beendet.

Sehr deutlich ist auf beiden Kurven das Kleinerwerden der ursprünglich großen Amplitude der Schwankungen der Leucocyten und der Blutsenkung gegen Ende der Bestrahlung, sobald also der Primärerfolg einzutreten beginnt. Die Linien überschneiden sich nicht wie während der Bestrahlung, sondern laufen mehr nebeneinander.

### *Beurteilung der Blutbildveränderungen bei fraktionierten Tiefenbestrahlungen.*

Nach den Aufstellungen früherer Untersucher kommt kein einheitliches Bild zustande. Bei den meisten sind die Veränderungen abhängig von Dosis und Dauer der Bestrahlung, während andere, z. B. Linhardt dies nicht finden können. Phillips geht sogar soweit, daß er sagt, die eingetretene Lymphopenie nach Bestrahlung maligner Tumoren sei durch diese nicht bedingt; er glaubt also überhaupt nicht daran, daß eine Bestrahlung mit therapeutischer Dosierung das Blutbild sehr verändern könne. Wenn bei unseren Carcinomfällen die Behandlung als Tiefenbestrahlung nach Coutard, also protrahiert-frak-

tioniert erfolgte, konnte es auch möglich sein, die eintretenden Blutbildveränderungen bei öfterer Untersuchung während der Bestrahlung festzustellen. Auch Kingreen tat dies, er läßt es nicht zu einer gröberen Veränderung kommen, sondern setzt die Bestrahlung ab, wenn die Leucocyten und die Lymphocyten sich plötzlich stark verändern. Daß die Schwankungen der Blutbestandteile auch außer der primären Strahlenwirkung andere Ursachen (z. B. secundäre Entzündung) haben können, wurde schon erwähnt.

Aus der gegebenen Schilderung unserer Untersuchungen und den abgebildeten Kurven ist deutlich zu sehen, daß die einzelnen Blutelemente, besonders die Leucocyten, die Blutsenkung und zum Teil der Blutzucker auf die Bestrahlung stark reagieren, und zwar bis unter die Norm oder den Erstwert abfallen und um ein beträchtliches über die Norm ansteigen können. In den meisten Fällen aber fand in den folgenden Tagen, nach einer erheblichen Vermehrung oder Verminderung ein Ausgleich statt. Wir sahen also bei diesen Blutbestandteilen gewissermaßen eine Unruhe auftreten.

Wenn nach Nielsen Coutard betont, daß es kein Behandlungsschema gäbe, sondern daß nur nach den klinischen Beobachtungen dosiert werden könne, so kamen wir dieser Forderung nach. Jeder einzelne Patient wurde inividuell behandelt, d. h. die Bestrahlung wurde unter Berücksichtigung 1. des Allgemeinbefindens, 2. des Verhaltens des Tumors und seiner Umgebung und 3. der Blutkurven durchgeführt. Bei schlechtem Allgemeinzustand wurde die Bestrahlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen, wenn die Kranken sich körperlich wohlfühlten. Adam, der Ösophaguscarcinome bis zu 4000 r in ca. 10 Wochen bei Halbwertschichten von 0,95—1,2 mm Cu bestrahlt, verwirft ebenfalls das schematische therapeutische Vorgehen; er läßt sich bei allen Bestrahlungen, auch wenn Carcinome mit gleichem histologischen Bau vorliegen, von den klinischen Untersuchungen und dem subjektiven Befinden seiner Patienten leiten. Als äußeres wichtiges Merkmal erscheint ihm die Körpergewichtskurve und er gibt kleinere Dosen, wenn die Gewichtslinie Neigung zum Abfallen zeigt. Adam hat in einigen Fällen die Blutbilder laufend untersucht und festgestellt, daß auch ihre Kontrolle für den Gang der Behandlung sehr wertvoll ist. Er unterbricht die Bestrahlung bezw. setzt ganz aus, wenn die Leucocyten unter 3 000 fallen oder menn sie sehr stark hin und her schwanken. Neben Störungen des Allgemeinbefindens und des Verhaltens des Tumors wurden in unseren Fällen die Veränderungen im Blut ganz besonders in Rechnung gezogen. Letztere gaben uns einen wertvollen Hinweis für die Fortführung der Bestrahlung. Zeigten sich Schwankungen, die zur Vorsicht mahnten, wurde die Bestrahlung abgebrochen oder es wurde stärker fraktioniert. Hierbei ist es unerheblich, ob in den Schwankungen primäre Strahlenwirkungen oder irgend-

welche secundäre Ursachen gesehen wurden. Die Veränderungen bestanden in starken Ausschlägen nach oben oder unten, sodaß die Gleichmäßigkeit des Kurvenverlaufs erheblich gestört wurde. Obwohl in den meisten Fällen 4 000 r appliziert wurden, war die Einzelgabe stets verschieden. So kam es, daß einmal 3—4 Wochen und ein andermal 1—2 Monate nötig waren, um mit der gleichen Gesamtdosis den Tumor zum Rückgang und zum Verschwinden zu bringen, ohne dem Kranken irreparable Schäden zuzufügen.

Die Bestrahlung konnte in allen Fällen solange durchgeführt werden, bis ein Erfolg eintrat, der Tumor also kleiner geworden und verschwunden war. Zu bemerken ist, daß bei dem Rückgang des Tumors die Schwankungen der Blutbestandteile geringer wurden. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Messungen wurden kleiner, wie auf den abgebildeten Kurven zu sehen ist. So kommt es, daß gegen Ende der Bestrahlung die Kurven gleichmäßig nebeneinander laufen und auch die Leucocyten, die Blutsenkung und der Blutzucker die Parallelität des Kurvenverlaufs nicht mehr stören.

### *Schlußfolgerungen.*

Hautcarcinome des verschiedensten Baues erhalten eine fraktionierte Tiefenbestrahlung. Die Durchführung der Bestrahlung muß individuell erfolgen. Neben Allgemeinbefinden und Verhalten des Tumors wurden die Blutkurven, die laufend kontrolliert wurden, berücksichtigt, weil uns auch letztere eine Indikation für die individualisierte Fortführung der Bestrahlung geben.

Es wird empfohlen, daß bei Tiefentherapie fortlaufend und zwar täglich die genannten Blutbestandteile untersucht werden, um so, unter Berücksichtigung der Veränderungen im Blut, im Allgemeinbefinden und am Tumor der Forderung nach individueller Behandlung noch mehr gerecht zu werden als unter Beobachtung nur des Verhaltens des Tumors und des Allgemeinbefindens allein.

Zum Schlusse meiner Arbeit sei es mir erlaubt, Herrn Prof. Dr. Mayr für die Überlassung des Themas und Herrn Oberarzt Dr. Knierer für die zahlreichen Anregungen bei Ausführung der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

## Schrifttum.


Adam: Untersuchungen über Technik und Methodik der Strahlenbehandlung des Speiseröhrencarcinoms. Zugleich ein Beitrag zur Frage der zeitlichen Ausdehnung rhythmischer Röntgenbestrahlung des Krebses. Strahlentherapie 1938, Bd. 63, 316.

Bock: Studien zur Blutbildänderung nach Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie 1924, Bd. 16, 775.

Bosch: Veränderung des Blutbildes nach Röntgentiefenbestrahlung und ihre prognostische Verwertbarkeit. Strahlentherapie 1932, Bd. 45, 503.

Brochner-Mortensen: Untersuchungen über den Einfluß der Röntgenbestrahlung auf den Blutzucker des Menschen. Strahlentherapie 1934, Bd. 51, 675.

Gloor u. Zuppinger: Blutuntersuchungen bei protrahiert-fraktionierter Bestrahlung. Strahlentherapie 1931, Bd. 40, 438.

Heim: Blutveränderungen bei der Großfelderbestrahlung. Archiv f. Gynäkologie 1923, Bd. 116, 291.

Holl: Beitrag zur Frage des Zusammenhangs zwischen Blutbild und Prognose beim bestrahlten Gebärmutterkrebs. Archiv f. Gynäkologie 1926, Bd. 127, 708.

Kingreen: Die Methoden der Röntgenbestrahlung der Carcinome unter Kontrolle des Blutbildes. Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie 1934, Bd. 159, 262.

V. Linhardt: Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Blutgerinnungszeit und das Blutbild. Strahlentherapie 1924, Bd. 16, 754.

Necula: Hat die Tiefenbestrahlung von Uteruscarcinomen einen Einfluß auf das Blutbild und die Sedimentation des Blutes. Wiener klin. Wochenschrift 1938, 408.

Nielsen: Über Coutards Röntgenbehandlung maligner Tumoren. Strahlentherapie 1935, Bd. 53, 25.

Phillips: Über den Einfluß der Bestrahlung auf das Blut. Zentralblatt f. d. ges. Radiologie 1934, Bd. 17, 409.

Pietz: Die Einwirkung der Coutardbestrahlung auf die Blutzusammensetzung. Dissertation.

Richam Samuel: Blutveränderungen bei Patienten mit Cervixcarcinom, die mit 100 000 Volt-Strahlen behandelt wurden. Zentralblatt f. d. ges. Radiologie 1936, Bd. 22, 409.

Siegel: Veränderungen des Blutbildes nach gynäkologischen Röntgen-, Radium-, Mesothoriumtiefenbestrahlungen und ihre klinische Bedeutung. Strahlentherapie 1920, Bd. 11, 64.

Wagner: Beobachtungen über das Verhalten des weißen Blutbildes während und nach den ersten Tagen der Behandlung mit Röntgen und Radium. Strahlentherapie 1920, Bd. 11, 140.

Zumpe: Die Veränderungen des Blutbildes und ihre prognostische Bedeutung in der Strahlentherapie des Carcinoms. Strahlentherapie 1921, Bd. 12, 696.

## Lebenslauf.

Am 1. März 1913 wurde ich, Christine Schäfer, in Ansbach als Tochter des Bauleiters Christian Schäfer geboren.

Ich besuchte die Volksschule und das humanistische Gymnasium in Ansbach und legte im Frühahr 1932 die Reifeprüfung im Theresiengymnasium in München ab. Medizin studierte ich in München, Kiel, Breslau und Königsberg. In München bestand ich im Sommer 1934 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1937 das medizinische Staatsexamen.

Während des praktischen Jahres arbeitete ich 8 Monate an der Universitätshautklinik in München und 4 Monate an der Medizinischen Universitätsklinik in Freiburg i. Br.